

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

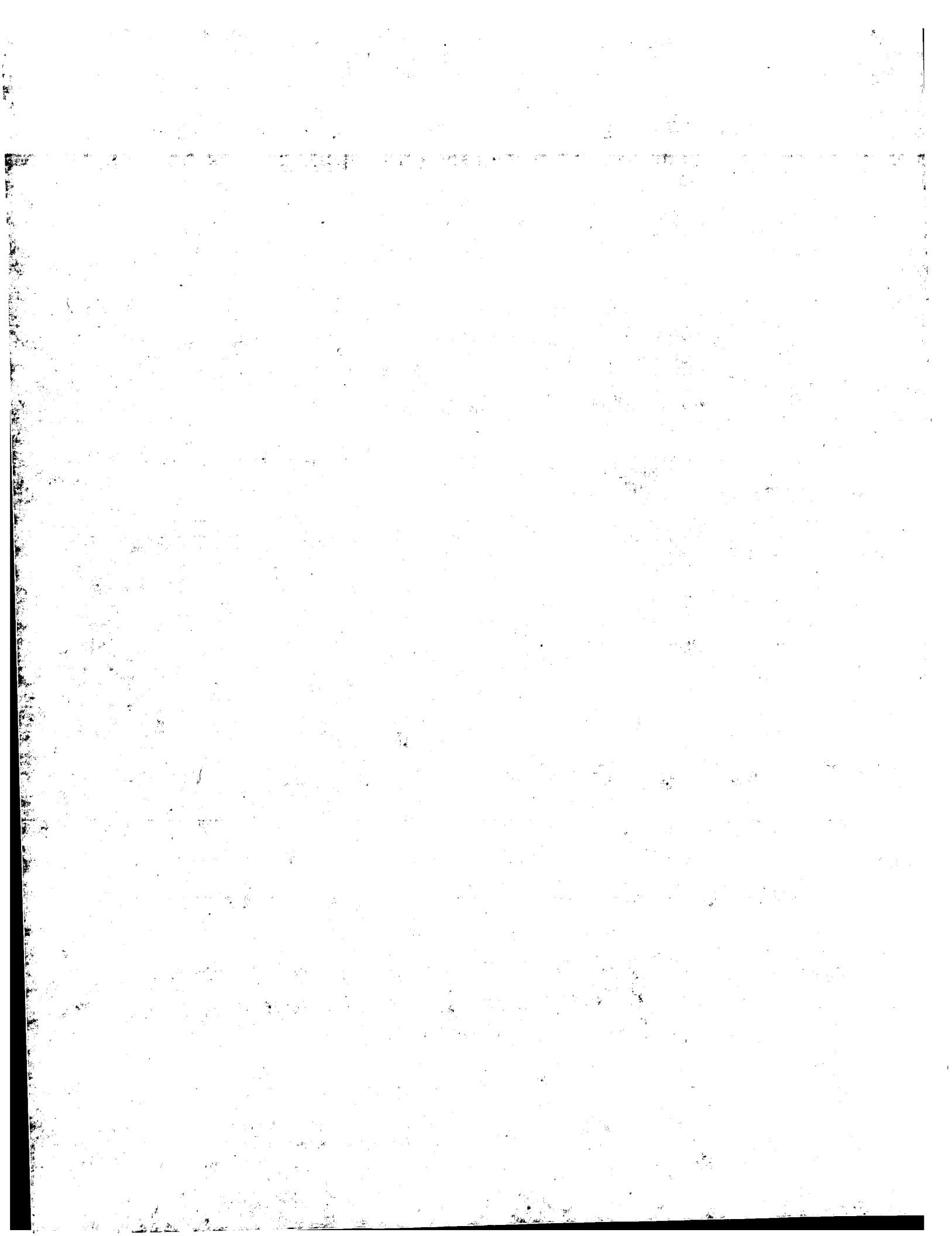
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**





EP0562497

[Biblio](#) [Des](#) [Claims](#) [Page](#)**espacenet**

1 alpha-hydroxy vitamins D7 and D4' processes for the preparation thereof and pharmaceutical compositions.

Patent Number: [EP0562497](#)

Publication date: 1993-09-29

Inventor(s): TACHIBANA YOJI (JP); YOKOYAMA SHINJI (JP); TEJIMA TSUYOSHI (JP); OKAMOTO YASUSHI (JP); HONGYO TAKAYUKI (JP)

Applicant(s): NISSHIN FLOUR MILLING CO (JP)

Requested Patent: [JP5320127](#)

Application Number: EP19930104592 19930320

Priority Number (s): JP19920071007 19920327; JP19920347480 19921228

IPC Classification: A61K31/59; C07C401/00; C07J9/00; C07J71/00

EC Classification: [C07C401/00](#), [C07J9/00](#), [C07J71/00C1](#)

Equivalents:

Cited patent(s): [EP0390097](#); [WO9205130](#)

Abstract

Disclosed are new 1 alpha -hydroxy vitamin D7 of formula (I) and 1 alpha -hydroxy vitamin D4 of formula (II) which are useful as active ingredients of pharmaceutical compositions for the treatment of osteoporosis. Those new compounds are synthesized starting from (22E)-5 alpha ,8 alpha -(4-phenyl-1,2-urazolo)-6,22-ergostadien-3 beta -ol 3 beta -tert-butyl-dimethylsilyl ether and through ten process steps.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-320127

(43)公開日 平成5年(1993)12月3日

(51)Int.Cl.⁵
C 07 C 401/00
A 61 K 31/59

識別記号
ABJ
ADF

序内整理番号
8619-4H
9360-4C

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平4-347480
(22)出願日 平成4年(1992)12月28日
(31)優先権主張番号 特願平4-71007
(32)優先日 平4(1992)3月27日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

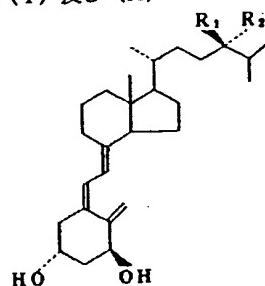
(71)出願人 000226998
日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番12号
(72)発明者 橋 陽二
埼玉県川越市笠幡5024番地742
(72)発明者 横山 信二
埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
(72)発明者 手島 剛
埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
(72)発明者 岡本 保
東京都練馬区石神井台3丁目3番3号
(72)発明者 本行 孝幸
埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54)【発明の名称】活性型ビタミンD誘導体

(57)【要約】

【目的】本発明は次の式(I)及び(II)

【化1】



(I) : R₁=Me, R₂=H

(II) : R₁=H, R₂=Me

で示される新規な1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄に関する。

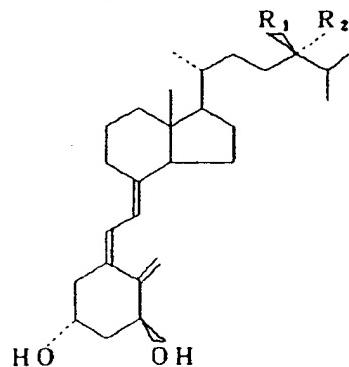
【構成】本化合物は(22E)-5,7,22-エルゴスルトリエン-3 β -オールの5,7-ジエン部が4-

フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンで保護された化合物を出発原料とし、いくつかの反応工程を経て得られるもので、骨粗しょう症の治療薬としての有用性が期待される。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)及び(II)



2

*【化1】

*

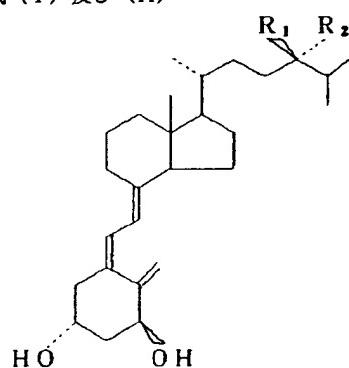
(I) : R₁ = CH₃, R₂ = H(II) : R₁ = H, R₂ = CH₃

で示される活性型ビタミンD誘導体。

【請求項2】 式(I)及び(II)

※【化2】

※



で示される活性型ビタミンD誘導体の1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しょう症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は優れた骨量改善作用を有する新規化合物である1 α -ヒドロキシビタミンD₃((24R)-22,23-ジヒドロ-1 α -ヒドロキシビタミンD₃)及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄((24S)-22,23-ジヒドロ-1 α -ヒドロキシビタミンD₂)、それらの製造方法並びにそれらの1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しょう症治療薬に関する。

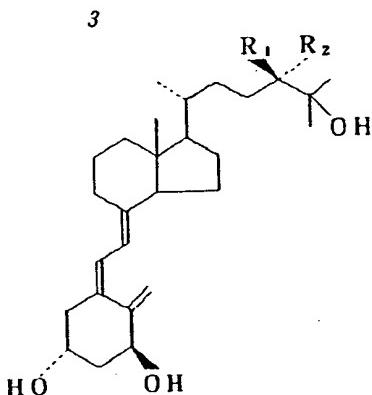
【0002】

【従来の技術】天然のビタミンD誘導ホルモンである1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃及び合成アナログで

ある1 α -ヒドロキシビタミンD₃はいずれもカルシウムの腸内吸収及び骨からのカルシウムの流通及び骨の石灰化の有効な促進物として知られ、生体内において高い活性を発現し、現在これらの活性型ビタミンD₃は骨粗しょう症の治療薬として利用されている。しかしこの様な化合物を過剰に摂取するとその強力な生物活性のために高カルシウム血症などの副作用を引き起こす場合がある。

【0003】現在、活性型ビタミンD₃と同程度又はそれ以上の骨量改善作用を有し、かつ副作用及び毒性のより低い活性型ビタミンD誘導体の合成研究が活発に行われている。本発明者らも種々の活性型ビタミンD誘導体を合成し、その生理活性を調べてきた。

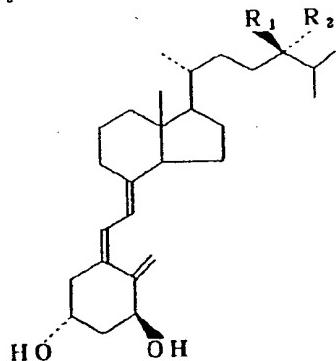
【0004】その結果、次式(A)又は(B)
【化3】



(A) : $R_1 = Me, R_2 = H$

(B) : $R_1 = H, R_2 = Me$

で示される(24R)-及び(24S)-22,23-ジヒドロ-1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₂が毒性が低く、なおかつ活性型ビタミンD₃と同程度の骨量改善作用を有することを見い出した(Biochim. Biophys. Acta., 1091, 188(1991)参照)。そしてこの化合物の類縁体も同様の作用を有することが期待できるものの、その17位における側鎖が修飾をうけた化合物はその合成の困難性及び複雑性から、上記した式(A)又は式(B)の化合物における25位のヒドロキシル基が水素で置換されている化合物、すなわち1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄はこれままでに知られていない。



で示される1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄が従来の活性型ビタミンD誘導体と比較して副作用が少なくかつ優れた骨量改善作用を有すること、並びに優れた分化誘導作用を有することを見い出し本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は上記した式(I)及び式(II)で示される新規化合物である1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄に関する。

【0008】また本発明は、上記した式(I)及び式(II)で示される1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄の製造方法にも関する。

* 【0005】

【発明が解決しようとする課題】従つて、かかる文献未載の新規化合物であって、既知のビタミンD活性を有する化合物と比較して副作用が少なく、しかも従来の活性型ビタミンD誘導体よりも骨量改善作用の高い骨粗しよう症治療に有用な活性型ビタミンD化合物の解明と、その合成方法の開発とが求められている。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記した課題を解決するために本発明者らは銳意研究した結果、次の式(I)及び(II)

【化4】

(I) : $R_1 = Me, R_2 = H$

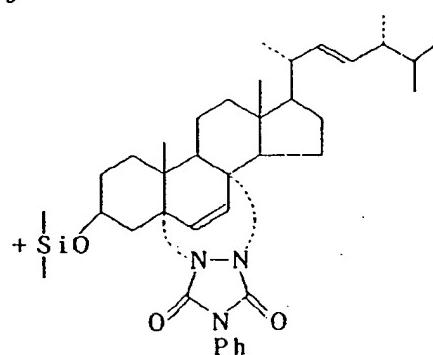
(II) : $R_1 = H, R_2 = Me$

α-ヒドロキシビタミンD₄の製造方法にも関する。

【0009】更にまた本発明は、上記した式(I)及び式(II)で示される1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄の1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しよう症治療薬にも関する。

【0010】本発明の式(I)及び式(II)で示される1 α -ヒドロキシビタミンD₇及び1 α -ヒドロキシビタミンD₄は次の反応工程を経て得ることができる。

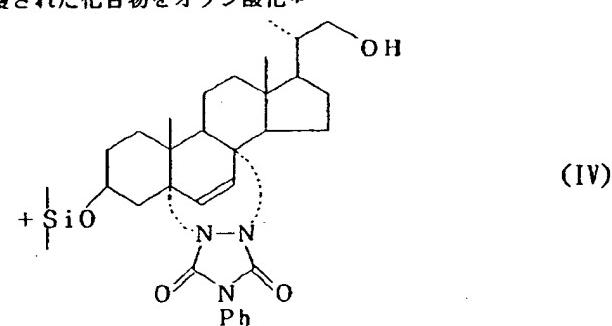
【0011】すなわち、本発明によれば、式(III)
【化5】



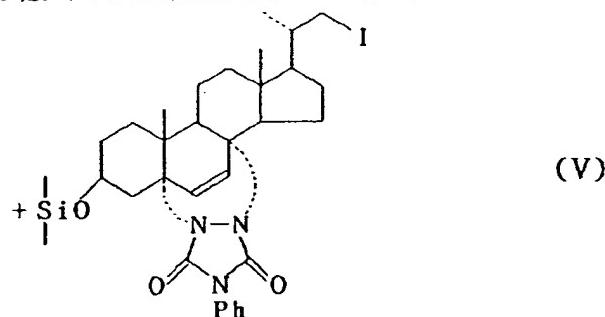
(III)

で示される(22E)-5,7,22-エルゴスタトリエ
ン-3 β -オールの5,7-ジエン部が4-フェニル
1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン(以下「PT
AD」と略称する)で保護された化合物をオゾン酸化*

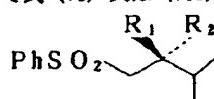
*し、次いで得られた22位のアルデヒドをNaBH₄で
還元して式(IV)
【化6】



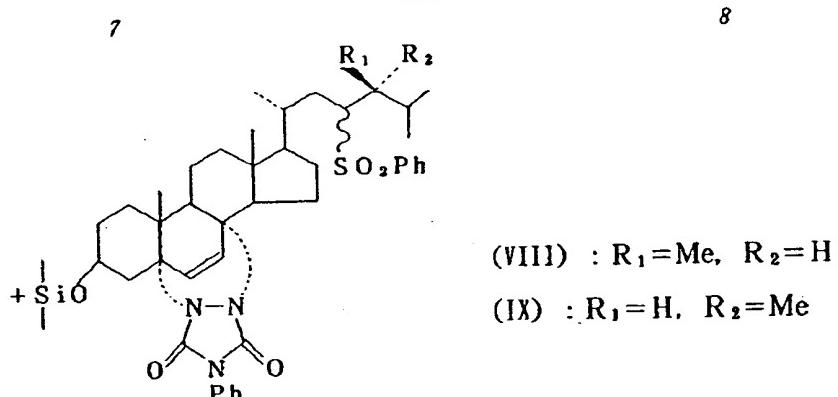
で示される22-アルコール化合物とし、次にこの化合物(IV)をトシリ化し、ヨウ化ナトリウムで処理して得※
※られた式(V)
【化7】



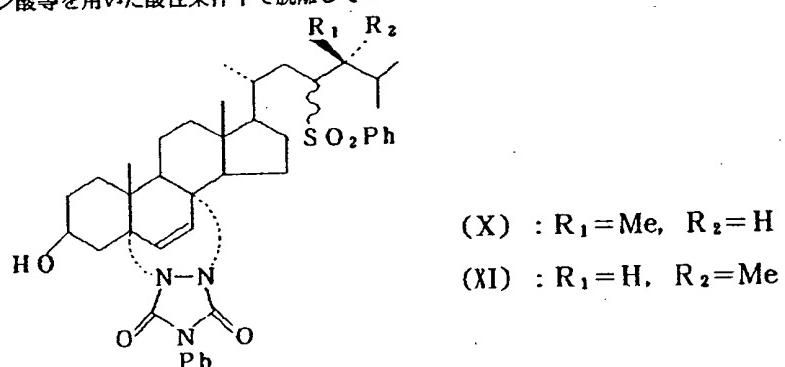
で示される22-ヨード化合物(Y. Tachibana, Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 3132(1989年)参照)をBuLi等を用いた塩基性条件下で式(VI)又は(VII)★40



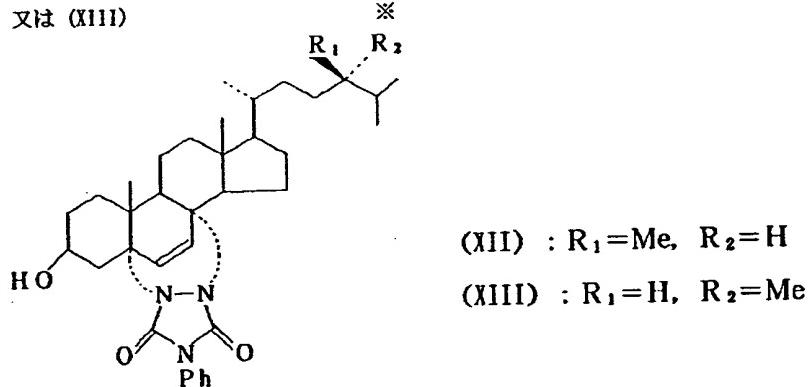
で示されるスルホン誘導体と縮合して式(VIII)又は
式(IX)【化9】



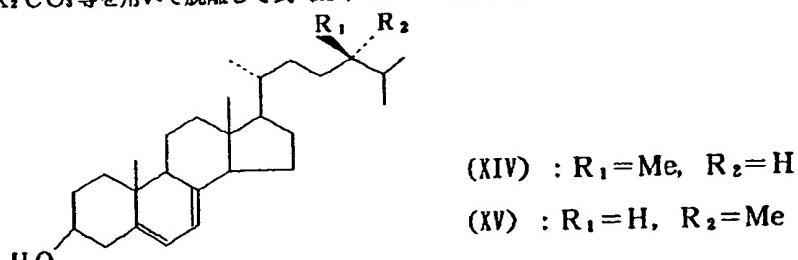
で示される化合物とし、次にこの化合物の 3β 位のヒドロキシル基の保護基の t -ブチルジメチルシリル基を p -トルエンスルホン酸等を用いた酸性条件下で脱離して*



で示されるジオール化合物とし、次に 23 位のフェニルスルホニル基を $\text{Na}-\text{Hg}$ 等を用いて還元的に除去して得られた式 (XII) 又は (XIII) *

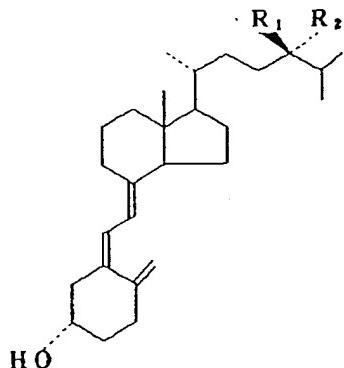


で示される化合物の 5,7-ジエン保護基を LiAlH_4 * 又は $\text{Me}_2\text{SO}-\text{K}_2\text{CO}_3$ 等を用いて脱離して式 (XIV) ★ 【化 12】



で示される 5,7-ジエン化合物とし、次にこの化合物 50 を高圧水銀灯による光照射、引続く熱異性化に付して式

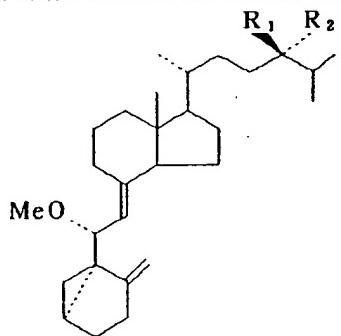
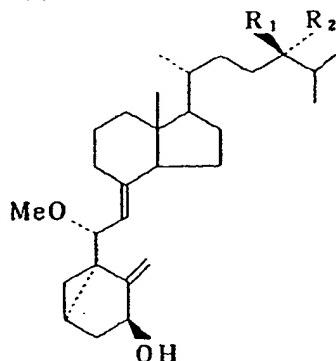
9

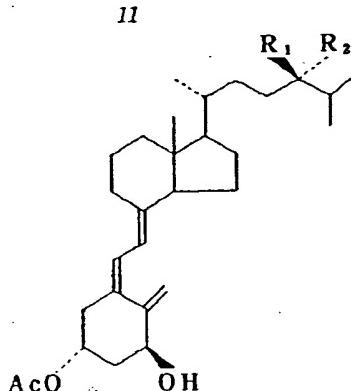
(XVI) 又は (XVII)
【0014】

* 【化13】

*

10

(XVI) : R₁=Me, R₂=H(XVII) : R₁=H, R₂=Meで示されるビタミンD誘導体とし、次にこの化合物をト
シル化し、塩基性条件、例えば重そうの存在下でメタノ※
【化14】(XVIII) : R₁=Me, R₂=H(XIX) : R₁=H, R₂=Meで示されるシクロビタミンD化合物をSeO₂-t-B
uOOHを用いてこの化合物の1α位を選択的にヒドロ
キシ化し、得られた式 (XX) 又は (XXI) ★
【化15】(XX) : R₁=Me, R₂=H(XXI) : R₁=H, R₂=Meで示される化合物を酢酸で処理して式 (XXII) 又は (X
III) ★
【化16】

(XXII) : R₁=Me, R₂=H(XXIII) : R₁=H, R₂=Me

で示される3β-アセチル化合物とし、次にこの化合物を加水分解して本発明の上記式(I)又は(II)の1α-ヒドロキシビタミンD₇及び1α-ヒドロキシビタミンD₄が得られる。

【0016】上記反応工程における式(III)の5,7-ジエン部が4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンで保護された(22E)-5,7,22-エルゴスタトリエン-3β-オールの3β位のヒドロキシル基の保護基のt-ブチルジメチルシリル基は、他の慣用のヒドロキシル基の保護基、例えばトリメチルシリル基、アセチル基などで置き換えることができる。*

20 【0018】

【化17】

反応スキーム I

(XXIV) : R₁=CH₃, R₂=H(XXV) : R₁=H, R₂=CH₃(XXVI) : R₁=CH₃, R₂=H(XXVII) : R₁=H, R₂=CH₃

【0019】本発明の式(III)で示される22-ヨード体を出発原料として式(I)又は(II)で示される本発明の化合物、1α-ヒドロキシビタミンD₇又は1α-ヒドロキシビタミンD₄を得るまでの合成経路を次の

反応スキームIIに例示する。

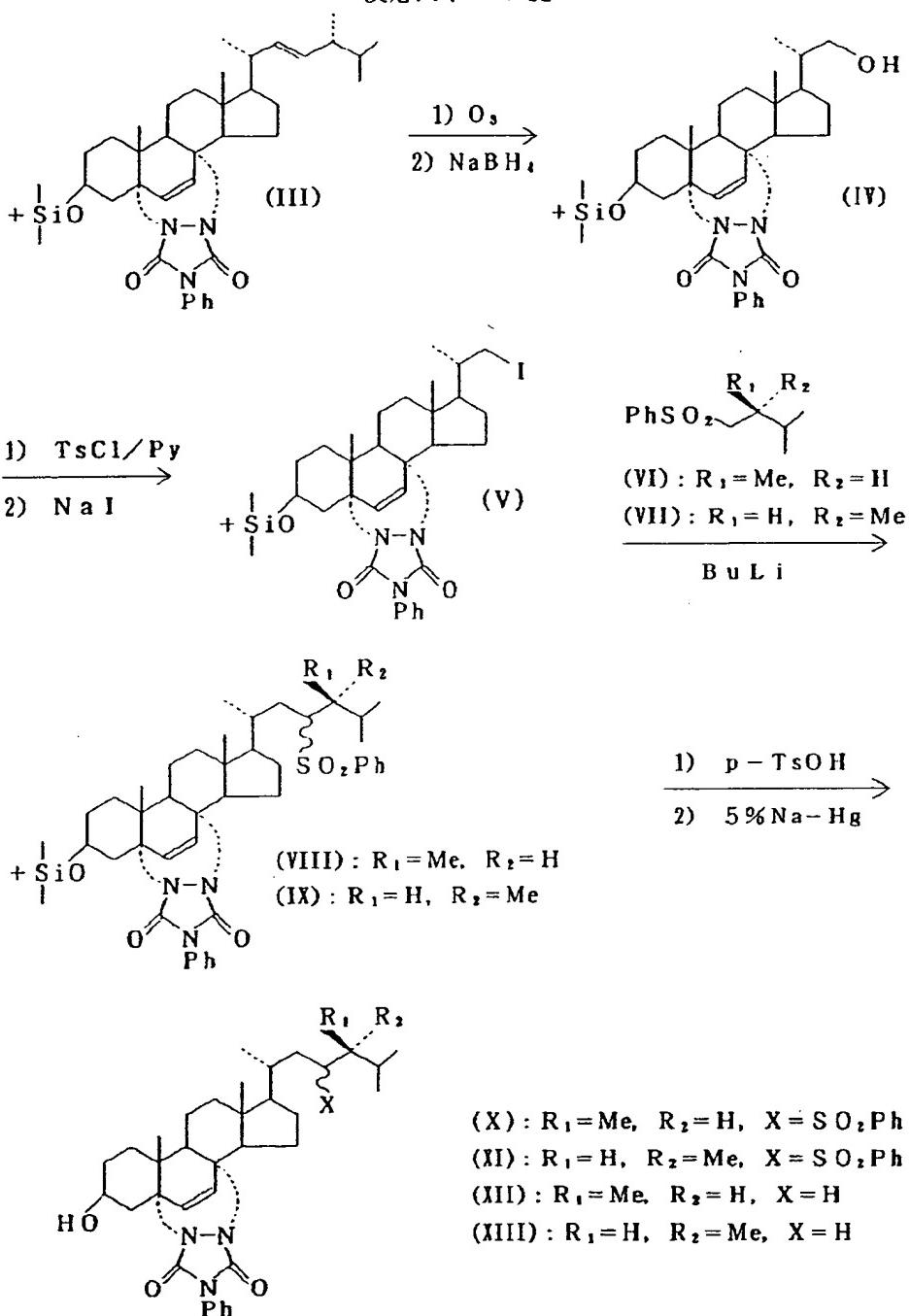
【0020】

【化18】

13

反応スキーム II

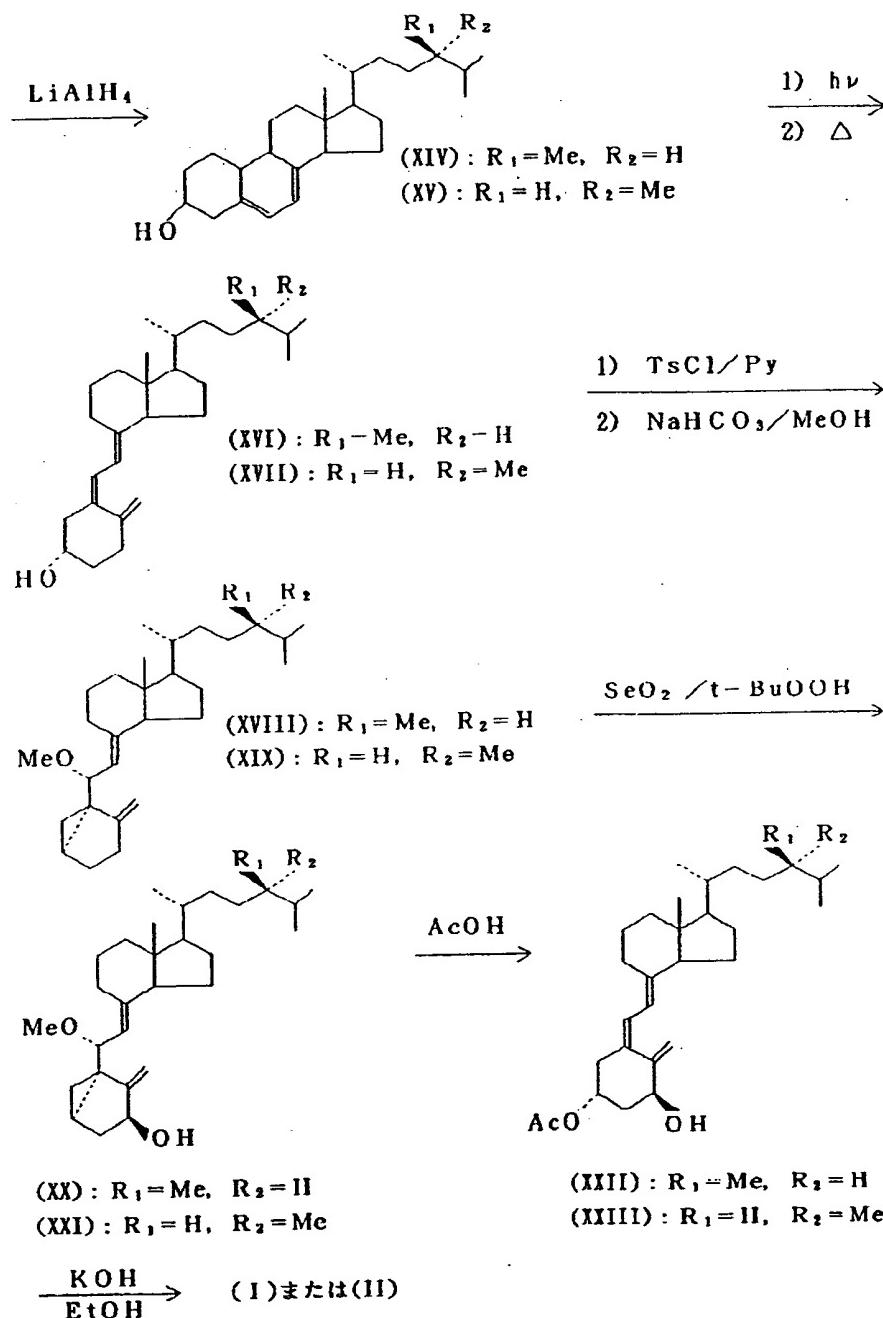
14



【0021】

【化19】

スキームII 続き



【0022】本発明の化合物、すなわち1 α -ヒドロキシビタミンD₃および1 α -ヒドロキシビタミンD₄は、下記の実施例に示されるように1 α -ヒドロキシビタミンD₃と比較して血中カルシウム濃度上昇作用は弱くそして骨密度増加作用は強いという特徴を有する。このことから、本発明の化合物は高カルシウム血症などの副作用をひき起こすことなく使用し得る骨粗しょう症治療薬として有用なものである。

【0023】本発明の1 α -ヒドロキシビタミンD₃及50 有すべきことが好ましい。

び1 α -ヒドロキシビタミンD₄は固体状の組成物として経口投与可能である。この固体状の組成物の調製に当たっては、抗酸化剤及び生理学的に許容し得る賦形剤または固体状担体を混合し、公知の製剤化の方法で製剤とされる。

【0024】抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノンを挙げることができる。抗酸化剤は少なくとも痕跡量含

【0025】生理学的に許容しうる賦形剤または固体状担体としては、例えば結合剤例えばゼラチン、ソルビトール、トラガカント、アラビアゴム、CMCまたはポリビニルピロリドン、充填剤例えば乳糖、ショ糖、とうもろこし粉、燐酸カルシウムまたはシリカ、滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはポリエチレングリコール、崩壊剤例えば馬鈴薯粉または許容しうる湿润剤例えばラウリル硫酸ナトリウム、グリセリンモノステアレートなどが挙げられる。

【0026】本発明の組成物は、他の治療上有効な成分例えばカルシウム塩（例えば乳酸カルシウム、燐酸カルシウム、グルコン酸カルシウムまたは次亜燐酸カルシウム）および／またはその他の微量元素成分例えばマグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛および沃素の塩類および／または他のビタミン類例えばビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ニコチン酸アミド、パントテン酸またはその塩例えばカルシウム塩、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビタミンCおよびビタミンEなどを含有していてよい。

【0027】この組成物は任意の剤型例えば錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、ドラッギー、顆粒剤などの任意の形態をとることができ、またこれらの製剤は当技術分野において周知の方法によって調製することができる。

【0028】この製剤は、好ましくは単位投与形態のものとして製造されるが、各単位には0.1～30μg、好ましくは0.5～5μgの1α-ヒドロキシビタミンD₁または1α-ヒドロキシビタミンD₄化合物が含有されるものとして調製される。

【0029】更に本発明の化合物は液体状の組成物の形で製剤化することもできる。この液体状の組成物は結合的にまたは非経口的に投与することができる。

【0030】液体状の組成物の調製に当たっては、本発明の化合物を可食性の油状物質または吸収性の油状物質に溶解せしめることが行われる。この油状物質の具体例としては、大豆油、ナタネ油、コーン油、落花生油、アーモンド油、ココナッツ油、カカオ脂などの植物油、牛脂、魚肝油などの動物性油、中鎖長脂肪酸トリグリセリドなどの合成トリグリセリド、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノオレート、グリセリンジオレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンジラウレート、ポリソルベート80などの油状エステル物質が挙げられる。

【0031】これらの液体状の組成物についても固体状の組成物の調製の際に用いた種々の添加剤、賦形剤その他を混合することができる。

【0032】すなわち、この液体組成物においても本発明の化合物の保存寿命を増大するために、組成物中に抗酸化剤例えばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノンを混入することが有利である。

う。
【0033】またこの液体組成物は、他の治療上有効な成分例えばカルシウム塩（例えば乳酸カルシウム、燐酸カルシウム、グルコン酸カルシウムまたは次亜燐酸カルシウム）および／またはその他の微量元素成分例えばマグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛および沃素の塩類および／または他のビタミン類例えばビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ニコチン酸アミド、パントテン酸またはその塩例えばカルシウム塩、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビタミンCおよびビタミンEなどを含有していてよい。

【0034】この液状の組成物は液状組成物のままで、またはソフトカプセルなどに封入した形態で投与することができる。ソフトカプセルなどの剤型に製剤化する場合には単位投与形態のものとして製剤化することができ、各単位には0.01～50μg、好ましくは0.05～10μgの1α-ヒドロキシビタミンD₁または1α-ヒドロキシビタミンD₄が含有されるものとして調製される。

【0035】このようにして得られた製剤は、成人の処置に対して1日当たり0.1～30μgの薬量となるように投与される。

【0036】

【発明の効果】本発明の化合物を骨粗しょう症の治療に用いた場合、副作用がなくかつこれ迄に知られている活性型ビタミンD誘導体に比較してより高い骨量改善作用が期待される。

【0037】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0038】実施例1

1α-ヒドロキシビタミンD₁ (I) の合成

(1) (24R)-5α,8α-(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3β-オール (XI)
I)

(3S)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン (V)
I) 7.4 g を無水THF 50mlに溶解後-20℃に冷却し1.65規定n-ブチルリチウム20mlを滴下し1時間攪拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン

40 1.5mlを加え、22-ヨード-5α,8α-(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-23,24-ジノル-6-コレ-3β-オール3-t-ブチルジメチルシリルエーテル (V) 18.2 g の無水THF溶液を滴下し室温で2時間反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物 (VIII) 8.6 gを得た。これをメタノール-クロロホルム(5:3) 800mlに溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物0.5 gを加え室温で1時間攪拌した。炭酸カリウムを加え上清を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去し

た。残留物をシリカゲルカラムで精製し23-フェニルスルホニル体(X)18.7gを得た。23-フェニルスルホニル体18.7gをメタノール500mlに溶解し、リン酸水素二ナトリウム10g及び5%ナトリウムアマルガム100gを加え室温で攪拌した。17時間後遊離した水銀を除きメタノール溶液を濃縮し水及びクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(XII)9.5gを得た。

【0039】NMR δ (CDCl_3) : 0.76~0.81(9H, m), 0.84(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3H, d, J=6.8Hz), 0.96(3H, s), 2.33(1H, m), 2.50(1H, m), 3.16(1H, dd, J=13.6Hz)および3.9Hz), 4.44(1H, m), 6.23および6.40(2H, ABq, J=8.3Hz), 7.30~7.46(5H, m)。

【0040】(2) (24R)-5,7-エルゴスタジエン-3 β -オール(XIV)
水素化リチウムアルミニウム2gを無水THF 120mlに懸濁し、(24R)-5 α , 8 α -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 β -オール(XII)9.5gと無水THF 120mlの混合物を滴下し、還流下2時間反応させた。過剰の水素化リチウムアルミニウムを常法に従って分解後、THF層を分離し濃縮した。残留物をエタノールから再結晶を行い表題化合物(XIV)5.7gを得た。

【0041】融点: 165°

NMR δ (CDCl_3) : 0.62(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.80(3H, d, J=6.8Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3H, d, J=6.9Hz), 0.96(3H, s), 3.64(1H, m), 5.39(1H, m), 5.57(1H, m)

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ として)

実測値 C 84.40% H 11.69%

理論値 C 84.36% H 11.63%

【0042】(3) ピタミンD₇(XVI)
(24R)-5,7-エルゴスタジエン-3 β -オール(XIV)5gをTHF 1リットルに溶解し、アルゴン気流下、水冷下にて1.5%の硝酸カリウムをフィルターとし高圧水銀ランプ(ウシオUM-452)で1時間光照射を行った。反応液を濃縮しシリカゲルカラムでプレビタミンD₇1.5gと5,7-ジエン体2gを分離した。回収した5,7-ジエン2gは同様に光照射を行った。プレビタミンD₇はエタノール溶液とし空素気流下2時間還流し溶媒を留去した。残留物はシリカゲルカラムで精製し表題化合物1.65gを得た。

【0043】NMR δ (CDCl_3) : 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3H, d, J=5.9Hz), 2.57(1H, dd, J=12.7Hz)および3.5Hz), 2.82(1H, m), 3.95(1H, m), 4.82(1H, d, J=2.5Hz), 5.05(1H, s), 6.03および6.23(2H, ABq, J=11.2Hz)

【0044】(4) 1-ヒドロキシ-3,5-シクロ

ピタミンD₇(XX)

ピタミンD₇(XVI)1.65gをピリジン50mlに溶解し塩化p-トルエンスルホニル5.0gを加えて17時間攪拌した。反応液を冷却し水を加え常法に従って処理し粗トシリル体2.0gを得た。粗トシリル体2.0gをメタノール100mlに溶解し炭酸水素ナトリウム9gを加え還流下5時間反応させた。メタノール留去し水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し3,5-シクロピタミンD₇(XVIII)1.44gを得た。塩化メチレン45mlに二酸化セレン0.27g及び3.0M t-ブチルヒドロペルオキシドの2,2,4-トリメチルベンタン溶液2.7mlを加え1時間攪拌した。5°Cでシクロ体1.44gの塩化メチレン溶液を加え、1時間攪拌し、10%水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え反応を停止させ、塩化メチレン層を分離、乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.62gを得た。

【0045】NMR δ (CDCl_3) : 0.53(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3H, d, J=6.4Hz), 2.26(1H, m), 2.64(1H, m), 3.26(3H, s), 4.19(1H, d, J=9.2Hz), 4.21(1H, br), 4.94(1H, d, J=9.3Hz), 5.17(1H, s), 5.24(1H, s)

【0046】(5) 1 α -ヒドロキシピタミンD₇ 3 β -アセテート(XIII)

1-ヒドロキシ-3,5-シクロピタミンD₇(IX)0.62gを酢酸10mlに溶解し55°で15分間反応させた。反応液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.27gを得た。このカラム精製で前流出物に1 β -ヒドロキシピタミンD₇ 3 β -アセテート50mg及び後流出物に1 α -ヒドロキシ-5,6-トランスピタミンD₇ 3 β -アセテート100mgを分離することができた。

【0047】1 α -ヒドロキシピタミンD₇ 3 β -アセテート

NMR δ (CDCl_3) : 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3H, d, J=5.9Hz), 2.04(3H, s), 2.40(1H, dd, J=13.6Hz)および6.3Hz), 2.59(1H, dd, J=13.7Hz)および3.4Hz), 2.81(1H, dd, J=12.2Hz)および2.9Hz), 4.41(1H, br), 5.02(1H, s), 5.19(1H, m), 5.34(1H, s), 6.02および6.34(2H, ABq, J=11.3Hz)

【0048】1 β -ヒドロキシピタミンD₇ 3 β -アセテート

NMR δ (CDCl_3) : 0.53(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3H, d, J=6.3Hz), 2.06(3H, s), 2.60(1H, dd, J=12.7Hz)および3.9Hz), 2.82(1H, m), 4.18(1H, br), 4.98(1H, A)

Bq, J=11.2Hz)

【0049】 1 α -ヒドロキシ-5,6-トランスピタミンD, 3 β -アセテート

NMR δ (CDCl₃) : 0.55(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.3Hz), 0.81(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.3Hz), 0.92(3H, d, J=5.8Hz), 2.04(3H, s), 2.47(1H, dd, J=14.7Hz および6.9Hz), 2.59(1H, dd, J=11.7Hz および3.9Hz), 2.85(1H, m), 4.49(1H, br), 4.99(1H, s), 5.13(1H, s), 5.25(1H, m), 5.81 および 6.57(2H, ABq, J=11.2Hz)

【0050】 (6) 1 α -ヒドロキシビタミンD, (1)

1 α -ヒドロキシビタミンD, 3 β -アセテート (XXI) 0.27 g に 10% エタノール性 KOH 5mL を加え 0.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物 0.22 g を得た。

【0051】 融点 174° (エーテル-ヘキサン)

$[\alpha]_D^{25} +60.1^\circ$ (c=0.1, EtOH)

NMR δ (CDCl₃) : 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.3Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3H, d, J=6.4Hz), 2.31(1H, dd, J=13.2Hz および 6.3Hz), 2.59(1H, dd, J=13.7Hz および 3.4Hz), 2.81(1H, dd, J=11.3Hz および 3.0Hz), 4.23(1H, m), 4.43(1H, m), 5.01(1H, s), 5.33(1H, s), 6.02 および 6.348(2H, ABq, J=11.2Hz)
MS m/z (相対強度, %) 415(M⁺+1, 31), 414(M⁺, 100), 396(52), 378(27), 296(12), 287(38), 269(26), 251(24), 174(55)

【0052】 実施例2

1 α -ヒドロキシビタミンD₄ (II) の合成

(1) (24S)-5 α , 8 α -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 β -オール (XI)
II)

(3R)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン (VII) 13.0 g を無水 THF 50mL に溶解後 -20°C に冷却し 1.65 规定 n-ブチルリチウム 2.5mL を滴下し 1 時間攪拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 2.2mL を加え、2.2-ヨード-5 α , 8 α -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-2,3,24-ジノル-6-コレン-3 β -オール 3-t-ブチルジメチルシリルエーテル (V) 28.0 g の無水 THF 溶液を滴下し 室温で 2 時間反応させる。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物 (IX) 2.67 g を得た。これをメタノール-クロロホルム (9:1) 1000mL に溶解し p-トルエンスルホン酸一水和物 1.0 g を加え室温で 1 時間攪拌した。炭酸カリウムを加えメタノールを濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し 23-フェニルスルホニル体 (II) 24.3 g を得た。

23-フェニルスルホニル体 24.3 g をメタノール 500mL に溶解し、リン酸水素二ナトリウム 12.0 g 及び 5% ナトリウムアマルガム 100 g を加え室温で攪拌した。1.7 時間後遊離した水銀を除きメタノール溶液を濃縮し水及びクロロホルムを加え抽出しクロロホルム層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物 (XIII) 7.63 g を得た。

【0053】 NMR δ (CDCl₃) : 0.76~0.82(9H, m), 0.85(3H, d, J=6.8Hz), 0.94(3H, d, J=6.4Hz), 0.97(3H, s), 2.34(1H, m), 2.51(1H, m), 3.17(1H, dd, J=13.7 および 4.9Hz), 4.46(1H, m), 6.24 および 6.41(2H, ABq, J=8.5Hz), 7.30~7.45(5H, m)

【0054】 (2) (24S)-5,7-エルゴステジエン-3 β -オール (XIV)

水素化リチウムアルミニウム 1.6 g を無水 THF 100mL に懸濁し、(24S)-5 α , 8 β -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 β -オール (XIII) 7.63 g と無水 THF 100mL の混合物を滴下し、還流下 2 時間反応させた。過剰の水素化リチウムアルミニウムを常法に従って分解後、THF 層を分離し濃縮した。残留物をエタノールから再結晶を行い表題化合物 (XIV) 3.74 g を得た。

【0055】 融点 145°

NMR δ (CDCl₃) : 0.62(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.6Hz), 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.93~0.96(6H, m), 3.63(1H, m), 5.38(1H, m), 5.57(1H, m)

【0056】 (3) ビタミンD₄ (XVII)
(24S)-5,7-エルゴステジエン-3 β -オール (XIV) 3.74 g を THF 1リットルに溶解し、アルゴ

30 シン流下、水冷下で 1.5% の硝酸カリウムをフィルターとし高圧水銀ランプ (ウシオ UM-452) で 90 分光照射を行った。反応液を濃縮しシリカゲルカラムでプレビタミンD₄ 0.98 g と 5,7-ジエン体 0.78 g を分離した。回収した 5,7-ジエン 0.78 g は同様に光照射を行った。プレビタミンD₄ はエタノール溶液とし空素気流下 2 時間還流し、エタノールを留去した。残留物はシリカゲルカラムで精製し表題化合物 0.62 g を得た。

【0057】 NMR δ (CDCl₃) : 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.6Hz), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.92(3H, d, J=6.1Hz), 2.58(1H, m), 2.83(1H, m), 3.95(1H, m), 4.82(1H, m), 5.05(1H, m), 6.03 および 6.24(2H, ABq, J=11.2Hz)

【0058】 (4) 1 α -ヒドロキシビタミンD₄ 3 β -アセテート (XXIII)

ビタミンD₄ (XVII) 0.62 g をピリシン 10mL に溶解し塩化 p-トルエンスルホニル 2.0 g を加えて 1.7 時間攪拌した。反応液を冷却し水を加え常法に従って処理し粗トシリル体 0.9 g を得た。粗トシリル体 0.9 g をメタノール 100mL に溶解し炭酸水素ナトリウム 3 g を加え

23

還流下5時間反応させた。メタノールを留去し、水、酢酸エチルを加え抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し3,5-シクロビタミンD₄(XIX)0.64gを得た。塩化メチレン30mlに二酸化セレン0.18g及び3.0M t-ブチルヒドロペルオキシドの2,2,4-トリメチルペンタン溶液1,8mlを加え1時間攪拌した。5℃でシクロ体0.64gの塩化メチレン溶液を加え0.75時間攪拌し、10%水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え反応を停止させ、塩化メチレン層を分離し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し1-ヒドロキシ-3,5-シクロビタミンD₄(XXI)0.38gを得た。これを酢酸10mlに溶解し55°で15分間反応させた。反応液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.16gを得た。このカラム精製で前流出物に1β-ヒドロキシビタミンD₄、3β-アセテート30mg及び後流出物に1α-ヒドロキシ-5,6-トランスビタミンD₄、3β-アセテート80mgを分離することができた。

【0059】1α-ヒドロキシビタミンD₄、3β-アセテート(XXIII)

NMR δ(CDCl₃) : 0.54(3H, s)、0.78(3H, d, J=6.4Hz)、0.79(3H, d, J=6.8Hz)、0.86(3H, d, J=6.8Hz)、0.93(3H, d, J=6.4Hz)、2.41(1H, dd, J=13.7Hzおよび6.4Hz)、2.59(1H, dd, J=14.2Hzおよび3.4Hz)、2.81(1H, m)、4.40(1H, m)、5.02(1H, s)、5.21(1H, s)、5.35(1H, s)、6.03および6.34(2H, ABq, J=11.3Hz)

【0060】1β-ヒドロキシビタミンD₄、3β-アセテート

NMR δ(CDCl₃) : 0.53(3H, s)、0.78(3H, d, J=6.8Hz)、0.79(3H, d, J=6.8Hz)、0.86(3H, d, J=6.8Hz)、0.92(3H, d, J=5.9Hz)、2.61(1H, m)、2.81(1H, m)、4.17(1H, m)、4.98(1H, m)、5.01(1H, s)、5.36(1H, s)、6.00および6.38(2H, ABq, J=11.2Hz)

【0061】1α-ヒドロキシ-5,6-トランスビタミンD₄、3β-アセテート

NMR δ(CDCl₃) : 0.54(3H, s)、0.78(3H, d, J=6.8Hz)、0.79(3H, d, J=6.8Hz)、0.86(3H, d, J=6.8Hz)、0.93(3H, d, J=5.9Hz)、2.49(1H, dd, J=14.2Hzおよび7.3Hz)、2.74(1H, m)、2.85(1H, m)、4.48(1H, m)、4.99(1H, s)、5.13(1H, s)、5.25(1H, m)、5.81および6.57(2

40 【表1】

24

H, ABq, J=11.2Hz)

【0062】(5) 1α-ヒドロキシビタミンD₄(I)

1α-ヒドロキシビタミンD₄、3β-アセテート(XXII)
1) 0.16gに10%エタノール性KOH 5mlを加え0.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.09gを得た。

【0063】融点148~149°(エーテル-ヘキサン)

(α)_D²⁵ +56.0 (c=0.25, EtOH)
NMR δ(CDCl₃) : 0.54(3H, s)、0.78(3H, d, J=6.8Hz)、0.79(3H, d, J=6.8Hz)、0.86(3H, d, J=6.8Hz)、0.92(3H, d, J=6.4Hz)、2.32(1H, dd, J=13.4Hzおよび6.5Hz)、2.66(1H, m)、2.83(1H, m)、4.23(1H, m)、4.43(1H, m)、5.01(1H, s)、5.33(1H, s)、6.02および6.38(2H, ABq, J=11.2Hz)

MS m/z (相対強度, %) 415(M⁺+1, 30)、414(M⁺, 100)、396(61)、378(37)、326(16)、287(48)、269(43)、251(31)、174(62)

【0064】実施例3

この実施例は既知の1α-ヒドロキシビタミンD₃と比較した場合、本発明の1α-ヒドロキシビタミンD₄および1α-ヒドロキシビタミンD₅が著しい骨量改善作用を示すが、血中カルシウム量は増大させないものであることを示すものである。

【0065】すなわち、ウィスター系メスラット(9週令)に両側卵巣摘出手術(OVX)及び右側座骨神経切断手術(NX)またはSham手術を施した。手術後6週間30 1α-ヒドロキシビタミンD₃、1α-ヒドロキシビタミンD₄および1α-ヒドロキシビタミンD₅の夫々を0.5%エタノール-プロピレングリコールに溶解して投与(5日/週)した。

【0066】対照群及びSham手術群のラットにはビヒクルのみを投与した。最終投与の翌日にラットを解剖し、右大腿骨の灰分重量について分析を行った(ラットには実験期間を通じて1.17%カルシウムを含む通常飼料を自由に摂取させた)。結果を表1にまとめた。

【0067】

—373—

25

26

| 化 合 物 | 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) | ラット数 | 灰分重量／体積 (mg/mm^3) | 血中カルシウム (mg/dL) |
|-------------------------------|---|------|--|--------------------------------------|
| Sham | — | 8 | 0.651±0.009 | 10.8±0.2 |
| 対照群 | — | 8 | 0.539±0.003 | 10.4±0.1 |
| 1 α -OH-D ₃ | 0.02 | 8 | 0.556±0.005 | 10.8±0.1 |
| | 0.1 | 8 | 0.545±0.007 | 11.0±0.1 |
| | 0.5 | 8 | 0.560±0.006 | 12.4±0.2 |
| 1 α -OH-D ₇ | 0.5 | 8 | 0.581±0.004 | 10.5±0.1 |
| | 2.5 | 8 | 0.585±0.007 | 10.7±0.3 |
| | 12.5 | 8 | 0.589±0.004 | 10.9±0.5 |
| 1 α -OH-D ₄ | 0.5 | 8 | 0.576±0.006 | 10.5±0.2 |
| | 2.5 | 8 | 0.583±0.003 | 11.0±0.4 |

【0068】実施例4

経口投与可能な1 α -ヒドロキシビタミンD₃組成物
1 α -ヒドロキシビタミンD₃ 10mgを中鎖脂肪酸トリグリセライド(MCT) 1リットルに加えて攪拌し、均一の溶液を得た。10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1 α -ヒドロキシビタ

ミンD₃濃度の溶液が得られた。得られたこの溶液の1/₅ 20 ml分量を慣用の技術によってゼラチン中に封入した。1 α -ヒドロキシビタミンD₃ 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の量で含有する溶液の各々からも上記の方法により同様にカプセルが調製された。

【手続補正書】

【提出日】平成5年1月18日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正内容】

* 【0028】この製剤は、好ましくは単位投与形態のものとして製造されるが、各単位には0.01~50 μg 、好ましくは0.05~10 μg の1 α -ヒドロキシビタミンD₃または1 α -ヒドロキシビタミンD₄化合物が含有されるものとして調製される。

*

【手続補正書】

【提出日】平成5年1月20日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

※ 【0019】本発明の式(V)で示される22-ヨード体を出発原料として式(I)又は(II)で示される本発明の化合物、1 α -ヒドロキシビタミンD₃又は1 α -ヒドロキシビタミンD₄を得るまでの合成経路を次の反応スキームIIに例示する。

※

【手続補正書】

【提出日】平成5年3月2日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正内容】

【0038】実施例1

1 α -ヒドロキシビタミンD₃ (I) の合成

(I) (24R)-5 α ,8 α -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 β -オール(XI I)

(3S)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン(V)

I) 7.4 g を無水THF 50 mlに溶解後-20℃に冷却し1.65規定n-ブチルリチウム 20 mlを滴下し1時間攪拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 15 mlを加え、22-ヨード-5 α , 8 α -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-23,24-ジノル-6-コレン-3 β -オール 3-t-ブチルジメチルシリルエテル (V) 18.2 g の無水THF溶液を滴下し室温で2時間反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物 (VIII) 24.8 gを得た。これをメタノール-クロロホルム(5:3) 800 mlに溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物 0.5

gを加え室温で1時間攪拌した。炭酸カリウムを加え上清を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し23-フェニルスルホニル体 (X) 18.7 gを得た。23-フェニルスルホニル体 18.7 gをメタノール 500 mlに溶解し、リン酸水素二ナトリウム 10 g 及び 5% ナトリウムアマルガム 100 gを加え室温で攪拌した。17時間後遊離した水銀を除きメタノール溶液を濃縮し水及びクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物 (III) 9.5 gを得た。